

再審査報告書

平成 23 年 2 月 21 日
医薬品医療機器総合機構

類 別	医療用品 4 整形用品
一 般 的 名 称	内視鏡用粘膜下注入材
販 売 名	ムコアップ
申 請 者 名	生化学工業株式会社
承 認 の 使 用 目 的 、 効 能 又 は 効 果	内視鏡的粘膜切除術における胃及び大腸腫瘍部位の粘膜隆起形成・維持
承 認 年 月 日	平成 18 年 10 月 19 日
再 審 査 期 間	3 年

1. 製造販売後調査全般

ムコアップ（以下、「本機器」という。）は、ヒアルロン酸ナトリウム 0.4% 溶液 20mL を充てんしたバイアル製品である。ヒアルロン酸ナトリウム溶液の特性である粘弾性を利用し、内視鏡的粘膜切除術を施行する際に病変部位の粘膜下層に適量注入することにより、その部分に滞留して粘膜層と筋層との間を解離させ、内視鏡的に粘膜病変部位（粘膜層）の切除または剥離の操作性を向上させることを目的とした内視鏡用粘膜下注入材である。

本機器の使用成績調査は、医療機器の使用実態下における不具合発現状況、安全性、有効性等を確認することを目的として、中央登録方式にて平成 19 年 9 月 1 日から平成 21 年 10 月 18 日まで実施し、全国 37 施設から 898 例（調査予定症例数 700 例）が登録された。なお、登録された 898 例の他に 61 例の登録票を入手したが、医療施設からの申告によって事前に本機器の未使用が確認できたため、これら 61 例については登録が取り消された。1 症例あたりの観察期間は術後 1 ヶ月とされた。製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

（1）安全性

①患者背景

登録された 898 例のうち、医師の協力が得られなかった等の理由による 5 例を除いた 893 例が収集された。このうち、登録後に本機器未使用が判明した症例（35 例）及び登録違反 2 例の計 37 例を除いた 856 例が安全性解析対象例とされた。男女別では、男性 606 例、女性 250 例であった。手術時の年齢では、80 歳未満が 760 例、80 歳以上が 96 例であった。

手術部位別では、胃病変例 482 例、大腸病変例 374 例であった。胃病変例における評価腫瘍背景は、原疾患として胃癌が 92.3%（445/482 例）と最も多かった。肉眼的分類では、Ⅱc（表面陥凹型）47.1%（227/482 例）、Ⅱa（表面隆起型）31.1%（150/482 例）等であった。本機器が使用された腫瘍の大きさ（内視鏡計測上、長径）は、胃病変例で 20mm 以下が 72.8%（351/482 例）、20mm を超えた例は 27.2%（131/482 例）であった。病変の深達度は pM が 83.2%（401/482 例）等であった。大腸病変例における評価腫瘍背景は、原疾患では大腸癌全体で 33.2%（124/374 例）〔内訳は大腸癌 27.0%（101/374 例）、直腸癌 5.3%（20/374 例）、結腸癌 0.8%（3/374 例）〕、大腸ポリープ〔大腸腺腫 25.9%（97/374 例）、結腸ポリープ 22.5%（84/374 例）〕であった。肉眼的分類では、LST 34.8%（130/374 例）、Ⅱa（表面隆起型）21.4%（80/374 例）、Ⅰs（無茎性）14.7%（55/374 例）等であった。本機器が使用された腫瘍の大きさ（内視鏡計測上、長径）は、20mm 以下が 59.1%（221/374 例）、20mm を超えた症例は 40.9%（153/374 例）であった。病変の深達度は pM が 58.8%（220/374 例）、pSM が 11.2%（42/374 例）であった。なお、登録違反の 2 例については不具合の発現はなかった。

本機器の使用量について、承認時の臨床試験では 30mL を超えて本機器が使用されたのは 1 例であったが、使用成績調査では 30mL を超えて本機器が使用されたのは、胃病変例で 27.8%（134/482 例）、大腸病変例で 17.4%（65/374 例）であった。本機器の胃病変例及び大腸病変例での平均使用量（平均±SD）は、それぞれ 27.3±23.5mL 及び 16.9±19.8mL であった。

機構は、本機器が手術時に使用されなかった 61 例が事前に登録を取消されているが、登録後に固定された症例にも本機器未使用例が 35 例存在することについて、症例の取扱いの妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は、登録が取消された 61 例については使用成績調査票入手前に医療機関より本機器は未使用であるとの申告を受けたものであり、登録を取り消した。症例固定後の 35 例については、使用成績調査票を入手後に本機器が未使用であることが発覚したため、安全性解析対象から除外したものであり、症例の取扱いは適切であると回答した。

機構は、登録取消しの経緯を再審査資料に記載することとした上で回答を了承した。

②不具合発現状況

使用成績調査において、不具合は 16 例に 16 件発現し（重篤な不具合は 10 例 10 件）、いずれも本機器との因果関係は不明とされた。使用成績調査全体の不具合の発現率は 1.9%（16/856 例）であり、承認時の発現率 2.7%（3/111 例）との間で大きな差は認めなかった。手術部位別では、胃病変例 2.3%（11/482 例）及び大腸病変例 1.3%（5/374 例）であった。発現した不具合は、処置後出血 1.3%（11/856 例 [11 例のうち、重篤は胃病変 4 例及び大腸病変 2 例の計 6 例]）、穿孔 0.4%（3/856 例 [3 例のうち、重篤は胃病変の 2 例]）、不安定狭心症 0.1%（1/856 例 [重篤、大腸病変例]）、背部痛 0.1%（1/856 例 [重篤、胃病変例]）であった。その他、本機器と因果関係なしとされた有害事象が 30 例に 33 件（うち重篤 13 例 13 件）発現した。その内訳は、処置後出血 21 件（うち重篤 5 件）、穿孔 7 件（うち重篤 7 件）、腹膜炎 2 件、発熱 1 件（重篤）、術中出血 1 件、帯状疱疹 1 件であった。なお、有害事象発現例のうち、1 例が死亡例であった。本死亡例は術翌日に処置後出血と穿孔が発現した（穿孔については担当医により内視鏡が原因とされた）。その後、14 日後に判明した遅発性穿孔のために手術を行ったが、31 日後に死亡となった。

医師の判断による安全性評価については、「安全性に問題なし」が 99.5%（852/856 例）、「安全性に問題あり」0%、判定不能 0.5%（4/856 例）であった。

重点調査項目として、使用成績調査では処置後出血、過敏症、ショックが設定された。処置後出血の発現状況は上述の記載の通りである。過敏症とショックの発現例はなかった。

不具合発現率について背景因子（性別、年齢別、出血傾向、合併症の有無、病変部位、本機器の使用量、手技、肉眼的分類、粘膜切除に要した時間、併用療法の有無、病変の大きさ（内視鏡計測上）、病変の深達度等）の検討を行った結果、胃病変例では不具合の発現率に有意差を示す要因はみられなかった。大腸病変例では、粘膜切除に要した時間（ $p=0.045$ 、Wilcoxon 検定）及び併用療法（術後）の有無（ $p=0.040$ 、Fisher 検定）で統計学的有意差が見られた。粘膜切除に要した時間では不具合発現症例 5 例が全て 20 分以内の群に見られたこと、及び併用療法（術後）の有無では群間の症例数に大きな開きがあった（併用療法なし群 371 例中不具合発現例 4 例、併用療法あり群 3 例中不具合発現例 1 例）ために、それぞれ有意差がみられたものである。粘膜切除に要した時間が 20 分以内の例で発現した不具合症例 5 例のうち 3 例は重篤（不安定狭心症、処置後出血 2 例）であった。5 例の手術手技は全てスネアリングであり、内視鏡計測上の病変の大きさ（15～35mm）、本機器の使用量（2.5～20mL）、粘膜切除に要した時間（3～10 分）等に一定の傾向はみられなかった。

また、内視鏡的計測による最大径 20mm を超える腫瘍に使用された症例は安全性解析対象例の 33.2%（284/856 例）であり、284 例のうち胃病変例で 4 例（重篤は 2 例）及び大腸病変例で 2 例（重篤は 1 例）に不具合が発現した。内視鏡的計測による最大径 20mm を超える腫瘍に使用された場合においても安全性上の特段の問題は認められていない。

機構は、承認時の治験では 30mL を超えて使用された症例数が少なかったことから、使用成績調査において 30mL を超えて使用された症例において安全性上の問題がないかどうかを尋ねた。

申請者は、30mL を超えて使用された症例において、胃病変例の 4 例に不具合が発現した。その内訳は処置後出血 2 例、胃穿孔 1 例、急性腰痛症 1 例であった。急性腰痛症の 1 例は重篤であったが、化膿性脊椎炎が否定できないとされた。使用成績調査では、使用量として 180 mL まで使用した症例があったが、30mL 以下の使用例における不具合の発現率は 1.8%（12/657 例）に対し、30mL を超えた症例では 2.0%（4/199 例）であり、不具合の発現率に有意な差はないと回答した。

機構は、使用成績調査でみられた穿孔、不安定狭心症等の不具合の発現状況を添付文書に記載すると共に、今後これらの不具合情報を集積して適宜添付文書への反映を検討することが必要と考えるため、申請者に対してその旨を指摘し申請者から了解したとの回答を得た。また、使用成

績調査によって得られた腫瘍径や本機器の使用量に関する情報は使用者に対して有用な情報と考えられることから、これらを添付文書に記載するように指導した。

(2) 有効性

有効性解析対象例は、安全性解析対象例と同じく 856 例とされた。

有効性は「一括完全切除の判定」及び「粘膜切除の容易性」が評価項目として設定された。一括完全切除が得られたのは、胃病変例で 93.6% (451/482 例)、大腸病変例では 78.6% (294/374 例) であった。一括完全切除が得られなかったのは、胃病変例で 4.8% (23/482 例)、大腸病変例で 15.2% (57/374 例) であり、判定不能とされたのは、胃病変例で 1.7% (8/482 例)、大腸病変例で 6.1% (23/374 例) であった。粘膜切除の容易性については、手技における医師の主観的な評価として、「極めて容易であった」、「容易であった」、「普通」、「困難であった」の 4 段階で評価された。その結果、「容易であった」以上は胃病変例で 80.7% (389/482 例)、大腸病変例で 80.2% (300/374 例)、「普通」は胃病変例で 13.1% (63/482 例)、大腸病変例で 13.4% (50/374 例)、「困難であった」は胃病変例で 6.2% (30/482 例)、大腸病変例で 6.4% (24/374 例) であった。

機構は、有効性について特段の対応が必要となる問題点はないものと判断した。

(3) 特別な背景を有する患者

安全性評価対象例において 80 歳以上の高齢者は 96 例が収集されたが、不具合が発現した症例はなかった。

3. 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査は実施されていない。

4. 不具合及び感染症

再審査期間中に報告された重篤な不具合は 10 例 10 件（いずれも使用成績調査症例）であった。内訳は、処置後出血 6 件、遅発穿孔 1 件、穿孔 1 件、不安定狭心症 1 件、急性腰痛症 1 件であり、本機器との因果関係はいずれも不明とされた。再審査期間中に報告された未知の不具合は 7 例 7 件（使用成績調査 5 件、自発報告 2 件）であった。内訳は、使用成績調査の症例として、消化管穿孔 1 件（非重篤）、遅発穿孔 1 件（重篤）、穿孔 1 件（重篤）、不安定狭心症 1 件（重篤）、急性腰痛症 1 件（重篤）であり、自発報告として、呼吸困難 1 件（非重篤）、潰瘍 1 件（非重篤）であった。なお、報告対象となる感染症の発現はなかった。

5. 研究報告

本機器について、承認後から再審査申請後現時点までに厚生労働省に報告した研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本機器は海外では販売されていない。再審査期間中に本邦において回収、出荷停止等の措置はなかった。

総合評価

以上の安全性及び有効性の評価に基づき、本機器の再審査結果の区分はカテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）であると機構は判断した。